

ВЛИЯНИЕТО НА АЛКОХОЛА ВЪРХУ ОНКОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Добромира Николаева Димитрова

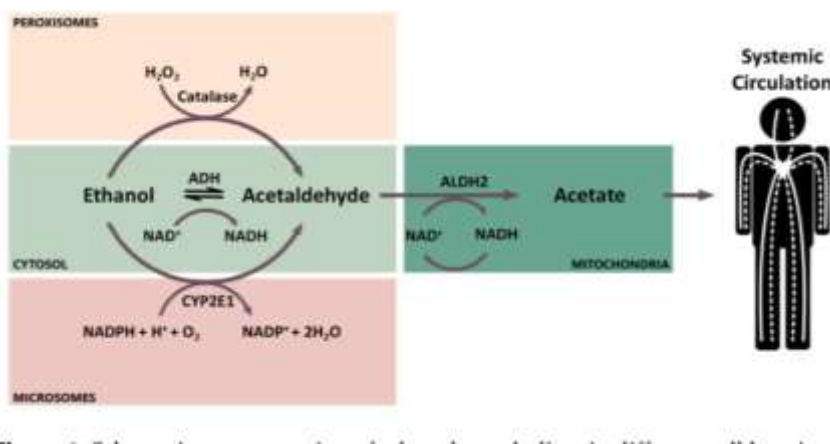
Тракийски университет, Медицински университет, 6000, гр. Стара Загора, България, email: dobito1999@abv.bg

Резюме

Алкохолът е най-честата причина за чернодробни заболявания в света. Хроничната консумация на алкохол води до хепатоцелуларно увреждане и чернодробно възпаление. Доказано е, че инфламаторните цитокини, като TNF- α и IFN- γ , увеличават риска от увреждане на черния дроб (алкохолно чернодробно заболяване, АЧЗ) при knock out мишки. Хепатопротективните цитокини като IL-6 и анти-инфламаторни цитокини, като IL-10, също са свързани с алкохолни чернодробни увреждания. Влиянието на етанола върху таргетни клетки провокира промени в метаболитните пътища: потиска гликолизата, цикъла на трикарбоновите киселини (ЦТК), глюконеогенезата и се отличава с повишен синтез на мастни киселини (МК). В Съединените Американски Щати, е установено, че около 5,6% от установените онкологични заболявания (близо 87000 всяка година) са свързани с алкохола, включително рак на устната кухина, фаринкса, ларинкса, черния дроб, хранопровода, рак на гърдата и колоректален карцином. Видът на алкохола е без значение: всички алкохолни напитки включват етанол, който от своя страна увеличава нивата на ацеталдехид, предизвикващ ДНК увреждане.

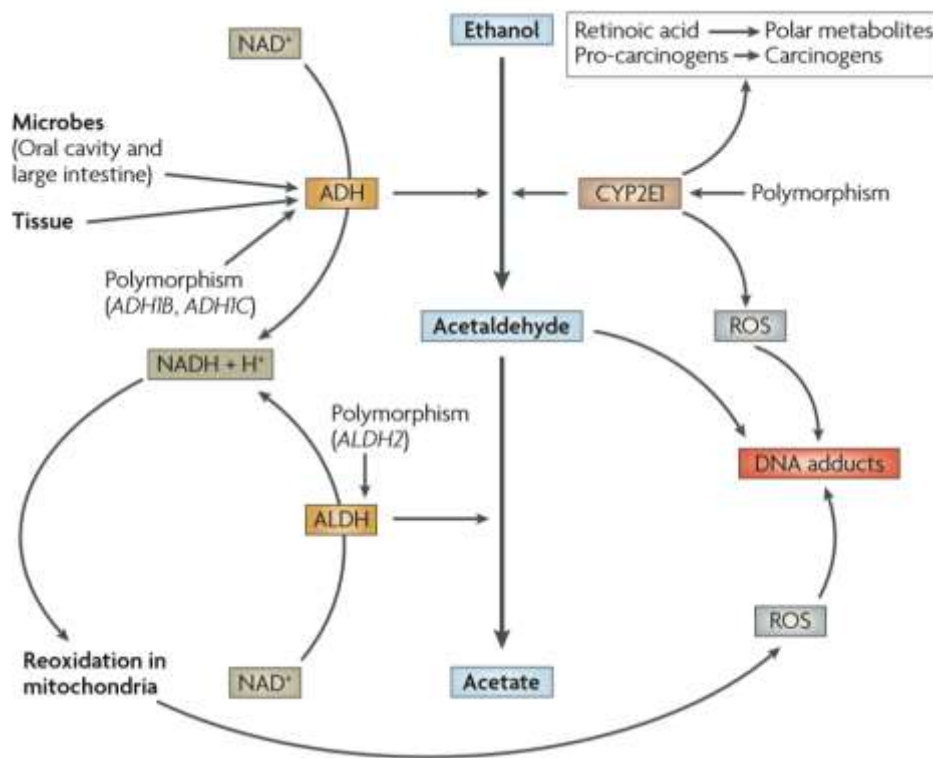
Ключови думи: етанол, онкологични заболявания, метаболизъм, ДНК увреждане, цитокини

Метаболизмът на етанола играе важна роля в канцерогенезата. Етанолът е абсорбиран от тънките черва и по-късно е метаболизиран от ензима Алкохол Дехидрогензата (АДХ) и се превръща в ацеталдехид в черния дроб. Когато алкохолната консумация е висока, цитохром P450 2E1 може също да катализира етанола в ацеталдехид докато продуцира реактивни кислородни продукти. Ацеталдехидът после навлиза в митохондриите, където се оксидира до ацетат чрез митохондриалният ензим Алдехид Дехидрогеназа (АлДХ). Друг важен път на метаболизма на алкохола включва микрозомалната оксидация от цитохром P450 2E1 ензим, който изисква Никотинамид аденин динуклеотид фосфат (НАДФ⁺) вместо Никотинамид Аденин Динуклеотид (НАД) за АДХ. Реактивните кислородни продукти се образуват от цитохром P450 2E1 и ре-оксидацията на НАДФ⁺ в митохондриите. Каталаза-медираната реакция в пероксизомите е считана също като минорен път на алкохолния метаболизъм. (фиг.1)

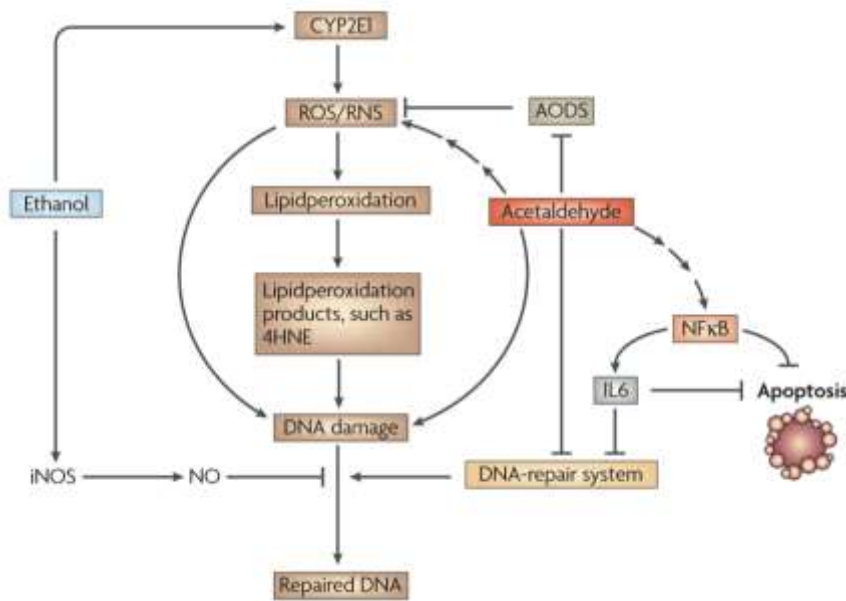


Фиг. 1

Ацеталдехидът може да бъде важен причинител в развитието на рак в горния и долния гастроинтестинален тракт, като концентрациите на ацеталдехид в саливата и интестиналният тракт са достатъчно високи, че действието му се определя като канцероген. Концентрациите на ацеталдехида в черния дроб са значително ниски, поради повишената ефективност на системата, която метаболизира ацеталдехида. Ацеталдехидът взаимодейства с ДНК синтезата и нейната репарираща система. Той причинява точкови мутации в локуса на Хипоксантин фосфорибозилтрансфераза 1 в човешки лимфоцити, и индуцира размените между сестринските хроматиди и хромозомни аберации (фиг.2). Ацеталдехидът също така се свързва с протеините, като получените продукти причиняват структурни и функционални алтерации. Това включва ензимите в ДНК-репариращата ситема (Об-метил гуанин метилтрансфераза) и ДНК цитозин метилирането, както и глутатиона, който е важен анти-оксидант (фиг.3).



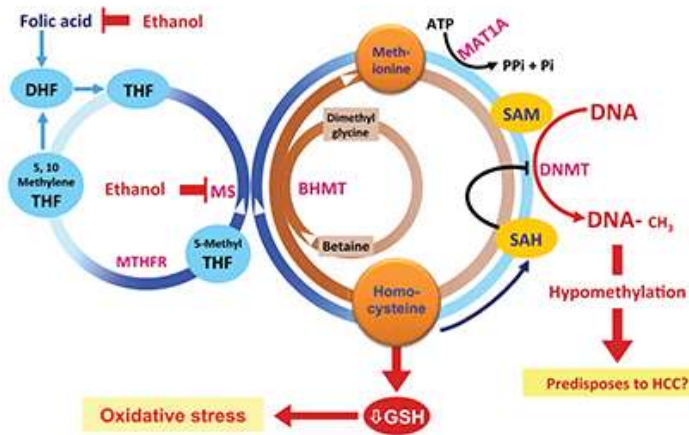
Фиг. 2



Фиг. 3

Хроничната алкохолна консумация води до ДНК хипометилиране в резултат на значително понижаване на С-Аденозил монофосфат (САМ). Изследванията показват, че плъхове, изхранвани с алкохол имат намалена концентрация на САМ в черния дроб, метионин и глутатион, както и около 40% понижаване при метилирането на ДНК. Други изследвания показват, че има наличие на повишена експресия на с-мус и повишена акумулация на разкъсване на ДНК връзките, което предразполага към хепатоцелуларен карцином. Метионинът, който е формиран от метилирането на хомоцистеина (използвайки или 5-метил тетраhydrofolat или бетаин като метилов донор) е есенциален за продукцията на С-Аденозилметионин (САМ), който от своя страна се използва за ДНК метилирането. Хроничната консумация на алкохол понижава нивата на фолат и инхибира метионин синтазата, което в резултат води до понижаване на метионина и САМ, причинявайки повишена концентрация на хомоцистеин и С-Аденозинхомоцистеин (САХ). САХ инхибира ДНК метилтрансферазите и като следствие това води до хипометилиране на ДНК (фиг.4).

Alcohol's Effects on Homocysteine Metabolism and DNA Methylation

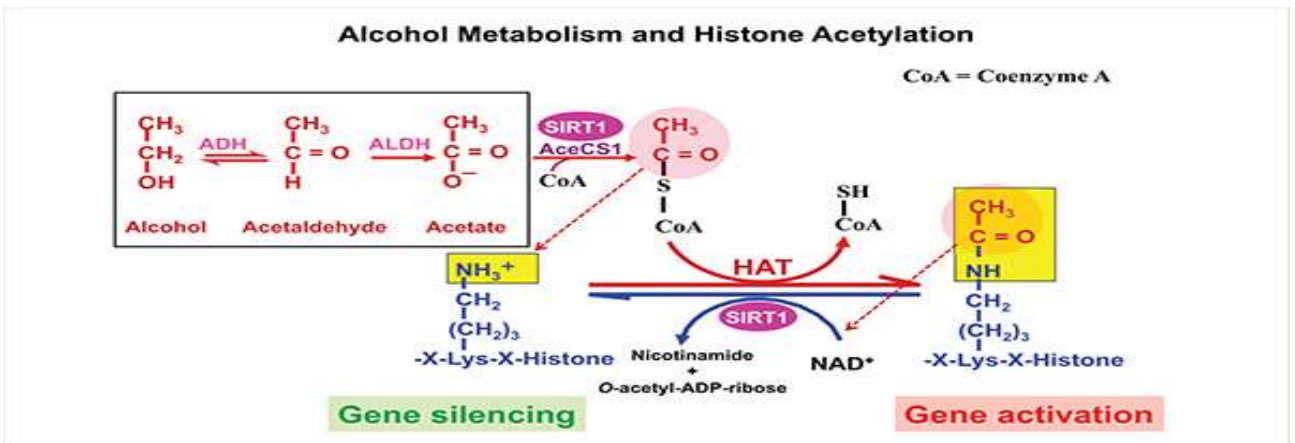


Фиг. 4

Пример за това как прости метаболити влияят върху генната транскрипция е доказано при изследвания чрез диети с калориен дефицит (КД). Този ефект се постига чрез вътрешни „сензори“, които разпознават недостига на храна и регулират разхода на енергия. Един такъв сензор, протеинът, кодиран от безшумния информационен регулатор2 (SIR2) ген в дрождите (при бозайници SIRT1), медира транскрипционно заглушаване чрез неговата никотинамид аденинова динуклеотидна (NAD) - зависима хистонова деацетилаза (HDAC).

Хистоновата модификация играе ключова роля в епигенетиката, засягайки транскрипцията, ДНК репариращата система и ДНК репликацията. Хистоновото ацетилиране е регулирано главно от две ензимни фамилии – Хистон ацетилтрансферази (ХАТ), които ацетилират хистоните и Хистон Деацетилази (ХДАЦ). ХАТ осъществяват трансфера на ацетилови групи от Ацетил-КоА към лизиновите остатъци. В контраст, ХДАЦ премахват ацетиловите групи и се подразделят на четири групи, някои са зависими от наличието на цинк (фиг. 5).

Фиг. 5

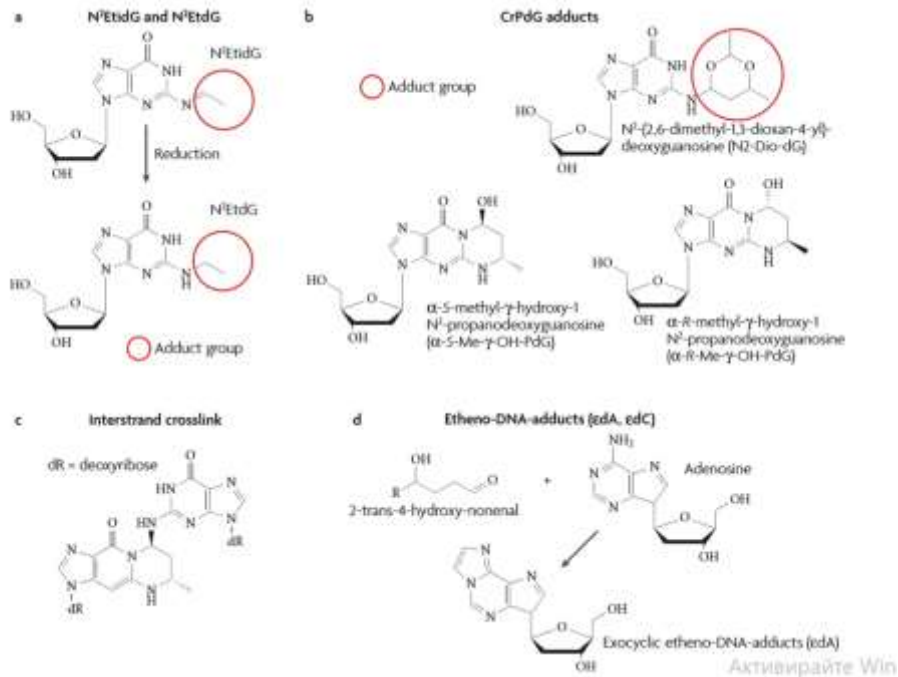


Ефектът от метаболизма на алкохола върху хистоновото ацетилиране е било демонстрирано върху плъхове и като заключение те са били асоциирани с изостряне на симптомите от мастен черен дроб, в резултат на нарушени пътища, свързани с липидния метаболизъм, главно тези, медиранни от SIRT1. Ацетил-коензим А синтетаза, ензим, който превръща ацетат в ацетил-КоА, се активира от SIRT1. Ацетил-КоА се използва от хистон ацетилтрансфераза (НАТ) за ацетилиране на лизиновите остатъци в хистоновите протеини. Това неутрализира положителния заряд и позволява на хроматина да приеме отворена конформация, което води до генното активиране. SIRT1 също деацетилира ацетилираните хистони, което води до заглушаване на гените. По този начин SIRT1 е сензор, който балансира генното активиране и заглушаване в ядрото на клетката въз основа на енергийното и състояние.

Ацеталдеhidът също може да се свърже с ДНК, формирайки стабилни ДНК адукти, като те могат да се образуват от реактивните кислородни продукти. ДНК адуктите могат да повлияят върху анти-оксидативната защитна система, глутатион-С-трансфераза, ДНК-репариращата система и апоптозата. Хроничната консумация на етанол може да повлияе върху тези механизми директно или косвено.

Най-разпространеният ДНК адукт, получен при реакцията на ацеталдехида и N2-етилиден-2'-деоксигуанозин (N2-EtiG). За да се превърне в стабилен адукт N2-EtiG трябва да премине през редукция и да се превърне в N2-етил-2'-деоксигуанозин. Алфа-метил-гама-ОН-пропано-деоксигуанозин е друг ацеталдеhidен ДНК адукт. Този адукт е бил наблюдаван преди

в ДНК, заедно с кротоналдеhid, или Cr-PdG. Въпреки че, N2-EtdG е по-широко разпространен, действието на Cr-PdG е по-мутагенно (фиг.6).



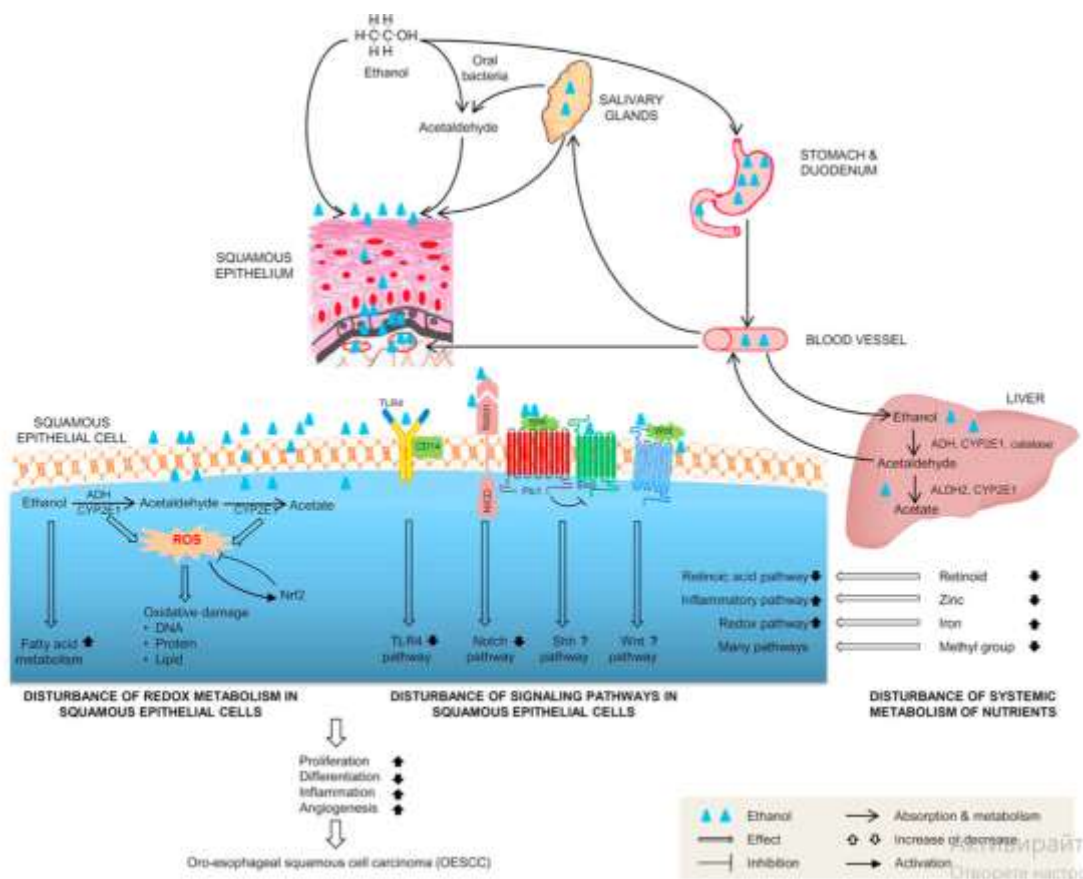
Фиг. 6

Количеството на ацеталдеhid в различни тъкани може не само да зависи от количеството етанол, което се приема, но и върху генотипа, кодиращ етанол-метаболизиращите ензими. При около 40-50% от азиатците ALDH2 има значителна ниска активност поради аминокиселинна субституция на лизина с глутамин в позиция 487 на протеина, последващ от единичен нуклеотиден полиморфизъм Г-А в кодиращата зона на гена за ALDH2. Нормалният алел се намира в ALDH2*1, доколкото неактивния вариант се намира в ALDH2*2. Landmark studies от Япония от Yokoyama and colleagues са идентифицирали, че ALDH2*1/2 хетерозиготи, които консумирали алкохол попадат в по-рискова група да развият рак на хранопровода. Относителният риск за развитие на рак на хранопровода в тази рискова група в сравнение с ALDH2*1 хомозиготи е установен около 10-15, и относителният риск за множествени езофагеални карциноми е висок – около 54. Това може би е защото тези индивиди имат увеличени нива на ацеталдеhidни ДНК адукти. Matsuda анализира нивата на ацеталдеhid-derivatни ДНК адукти в периферни лимфоцити при японци с ALDH2*1/1 и ALDH2*1/2 генотипове. Нивата на N2-EtdG и Cr-PdG са били по-високи при пациенти с ALDH2*1/2 отколкото при ALDH2*1/1. Седем японски проучвания и едно китайско проучване имат незаключителни данни за асоциация между ALDH2*1/2 генотип и хепатоцелуларен карцином.

След приемане, етанолът е бързо абсорбиран през стомашната лигавица и дуоденума, попадайки в кръвния поток, и се метаболизира в черния дроб. Етанолът е оксидиран в ацеталдеhid от АДХ, CYP2E1 и каталаза, и после в ацетат чрез ALDH. Системният метаболизъм на етанол причинява редукция на ретиноева киселина, цинк и метилови групи и нарушава нормалното съхранение на желязо. Чрез кръвния поток, етанолът циркулира до оро-езофагеалния епител и слюнчените жлези. В слюнката, етанолът се оксидира от микроорганизмите до ацеталдеhid. Когато етанола и ацеталдеhида контактуват с оро-езофагеалните епителни

клетки, етанолът преминава през липидния слой на клетъчната мембрана и влияе върху функцията на интринзич мембранните протеини, като Toll-like рецептор 4, Notch, Shh и Wnt рецепторни пътища, като по този начин активира или инхибира сигнала. Вътре в епителните клетки, метаболизма на етанола причинява увреждания на ДНК, протеини и липиди, модулира също метаболизма на мастните киселини. Тези системни и локални ефекти на етанола стимулират клетъчната пролиферация, възпаление и ангиогенеза и подтиква диференциацията на оро-езофагиелните клетки, което от своя страна води до развитието на оро-езофагиален карцином (фиг. 7).

Фиг. 7



Notch сигналният път е медиран чрез лиганди, свързани към Notch рецептори. Разцепваки се, тези рецептори позволяват на Notch интрацелуларния домейн (NICD) да се освободи от мембраната и да навлезе в ядрото, формирайки транскрипционен комплекс с рекомбинативния свързващ протеин за имуноглобулина каппа j (RBPJ). NICD измества репресивните кофактори, свързани с RBPJ и набира транскрипционния активиращ комплекс, който иницира транскрипцията на Notch надолу по веригата таргетни гени. Notch участва в регулацията на сквамозната диференциация на кожата и хранопровода, по-специално по време на терминалната диференциация на кератиноцитите чрез Hes1-зависимия механизъм. В хранопровода, увреждането на Notch сигналният път води до нарушаване на диференциацията на клетките на хранопровода. В устната кухина, Notch1 има повишена активност при диференциацията на оралния епител, и ако има наличие на увреждане на този път довежда до нарушаване на небцовата диференциация.

Ефектите на етанола върху Notch сигналния път са специфични в различни органи. Notch сигналният път е инхибиран от етанола в панкреаса и гладката мускулатура, но е активиран при ендотелните клетки. При лабораторни изследвания при мишки е установено, че действието на етанола причинява епителна клетъчна пролиферация и потисната сквамозна диференциация при продължително приемане.

Sonic hedgehog сигнален път е един от най-добре изучените сигнални пътища. В лиганд-продуциращите клетки Shh-N е пакетирани в липиден домейн и после е изпратен екстрацелуларно до нуждаещите се клетки. Shh сигналния път е активиран, когато Shh-N се свърже с Patched, чийто ефект е инхибиране на Smoothened, което води до активирането на Gli транскрипционните фактори, регулиращи генната експресия. Експозицията от етанол води до намаление на количеството на мембранно-асоцииран холестерол, който има важно значение за нормалното функциониране на Shh сигналния път, като от своя страна промотира канцерогенезата в черния дроб. При етанол-асоцииран карцином на устната кухина и хранопровода, Shh сигналния път е с повишена активност, предполагайки, че алкохола може да активира Shh сигналния път.

Wnt сигналния път играе ключова роля в регулацията на клетъчната пролиферация, оцеляване и миграция. Свързването на Wnt към неговия рецептор и ко-рецептори трансдуцира сигнал през плазмената мембрана и активира Wnt сигналния път. Бета-катенинът играе важна роля в епителния-мезенхимен преход, който характеризира тъканната регенерация и пролиферацията на раковите клетки. Интересно е, че етанолът потиска Wnt сигналния път в човешки стволни нервни клетки. В диетилнитрозамин-индуциран хепатоканцерогенеза, етанола промотира Wnt сигналния път в черния дроб на мишки. При етанол-асоцииран карцином на устната кухина и хранопровода, високата експресия на бета-катенин е асоцииран с несполучлива хистологична диференциация. При хранопровода, свръхекспресията на Wnt2 е открит в тумор-асоциирани фибробласти и е свързан с повишено оцеляване на клетките.

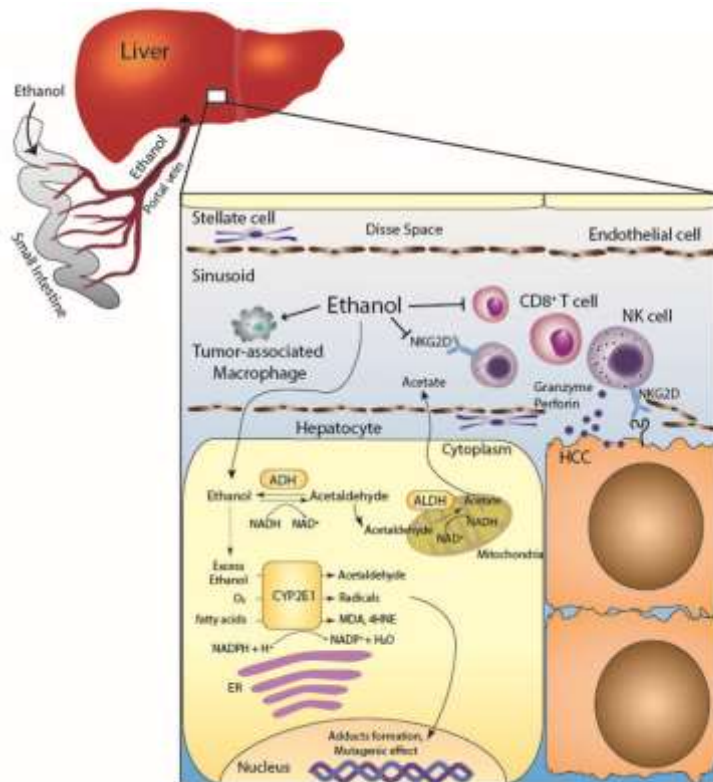
Приемането на алкохол, дори в малки количества, са били посочени, че са асоциирани с повишен риск за развитие на колоректален карцином. Връзката между появата на колоректален карцином и алкохола отговаря на зависимостта доза-отговор.

Колоректалният карцином произлиза от пре-ракови неопластични лезии в колона, наречени полипи. Няколко проучвания потвърждават за позитивна корелация между алкохолната консумация и риска от образуването на аденоматозни полипи. Скорошен мета-анализ показва повишен риск от поява на аденом, дори при лека до средна консумация. Консумацията на седем или повече напитки повишава риска от развитие на аденом чрез отношение на шансовете от 2.04 (95% CI, 1.28-3.26). Ефектът на алкохола върху образуването на полипи може да бъде изменено от демографски фактори, включително при клинична история от предишни появи. Например сред хората, които имат повишена консумация на алкохол >50 гр. алкохол/на ден, процента на случаите, които са развили аденом или колоректален карцином е 72%, като същите индивиди са имали предишен аденом от висок риск или рак.

Хепатоцелуларният карцином, който се свързва с около 70%-90% от случаите, е най-разпространения тип първи стадий на рак на черния дроб. Нивата на алкохолна консумация, които е по-висок в развитите страни, особено в САЩ и Европа, е една от най-честите причини за появата на хепатоцелуларен карцином в развитите страни. Повишената консумация на етанол е показало, че съществува риск за развитие на чернодробна цироза и ХЦК. Считано е, че има линейна зависимост между приема на алкохол и ХЦК. Консумацията от 30-50гр/на ден повишава отношението на шансовете за развитието на цироза, доколкото алкохолна консумация от >60-100 гр/на ден се повишава също за поява на ХЦК.

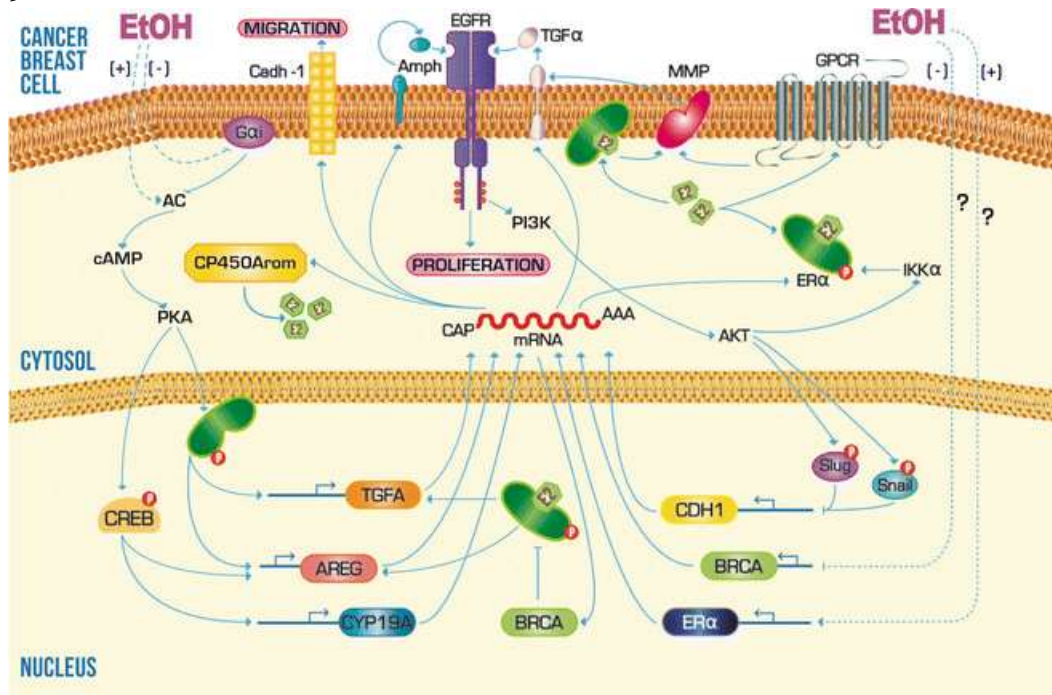
Ефектът на етанола върху ХЦК води до понижаване на броя на CD8⁺ T – клетките NK-клетките и понижава NKG2D експресията върху NK-клетките. NK-клетките, които се характеризират от CD56⁺ и CD3-лимфоцити при хора, изглеждат, че играят важна роля при наблюдението на тумори. NK-клетките са в изобилно количество в черния дроб, където могат да съставляват около 30% от интрахепаталната лимфоцитна популация. Освобождаването на гранули (напр. гранзими и перфорин) и секрецията на цитокини (напр. Fas и TRAIL) от NK-клетките има бърз цитотоксичен ефект. NK-клетките експресират няколко рецептори като NK group 2D (NKG2D), натурални цитотоксични рецептори, CD226 (DNAX accessory molecule-1) and CD16 (Fcγ рецептор III), за да разпознаят съответните лиганди. Съществуват доказателства, които предполагат, че NK-клетките допринасят за патогенезата на ХЦК (фиг. 8).

Фиг. 8



Епидемиологични проучвания са намерили позитивна корелация между хроничната консумация на етанол и честотата на рак на гърдата в пре- и пост-менопауза, което доказва значимостта на факторите на околната среда в развитието на тази патология. Алкохолизма, също както други рискови фактори, биха могли да причинят дефекти в генната експресия чрез различни пътища. Концентрации на етанол по-ниски от 0.06% имат ефект върху транскрипционната експресия на гените са свързани с доброкачествена пролиферация на епителните клетки на млечната жлеза. Около 75% от пациентите с рак на гърдата са Eralfa-позитивни и приноса на етанол в естроген-зависимата индукция на клетъчната пролиферация, оцеляване и метастаза са били демонстрирани, че механизмите под влияние на етанол-индуцираната естрогенна активност са получили повишен интерес в клиничен и базисен интерес (фиг. 9).

Фиг. 9



Свърхекспресията на CP450Arom и ERalpha са критични показатели за развитието на аденокарцином на млечната жлеза. *In vitro* проучвания са показали, че намерени дози на етанол увеличават синтеза на ERalpha mRNA и пролиферацията на ракови клетки, но пълния механизъм на транскрипционната регулация все още не е изяснен. От друга страна, концентрации на етанол над 0,5% водят до повишена стабилност на аденилил циклазата, блокирайки функцията на Gai и промотира нерегулирано повишение на продукцията на цАМФ. Това повишение води до активиране на таргетни гени за CREB, като CP450Arom и митогенния агонист, принадлежащ към семейството на ендотелния растежен фактор - Амфигулин.

Скорошни проучвания показват, че етанола, за разлика от лептина, може да причини повишена клетъчна миграция на раковите клетки от линията на MCF-7, ефект, който се свързва с намалена експресия на Cadh-1. Въпреки че, не е изяснен механизма как етанола инхибира експресията му, има доказателства за установени други репресорни фактори, Snail и Slug, към CDH1 промотора при раковите клетки. Тези два фактора са активирани директни или индиректно от ERK, AKT и p38, които са мишени към активността на EGFR.

Литература:

1. Anuradha Ratna and Pranoti Mandrekar*, Natalia Osna, Academic Editor and Kusum Kharbanda, Academic Editor : Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies
2. Boeing, H. Alcohol and risk of cancer of the upper gastrointestinal tract: first analysis of the EPIC data
3. Boffetta, P., Hashibe, M., La Vecchia, C., Zatonski, W. & Rehm, J. The burden of cancer attributable to alcohol drinking
4. Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A. & Arico, S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis

5. Fathia A. Manna , Khaled G. Abdel-Wahhab, Dinis-Oliveira R.J. Oxidative and non-oxidative metabolomics of ethanol. Physiological potential of cytokines and liver damages
6. Harty, L. et al. Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers
7. Helmut K. Seitz & Felix Stickel, Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis
8. Hiroshi Matsushita, Akinobu Takaki, Alcohol and hepatocellular carcinoma
9. Joseph George, Mutsumi Tsuchishima & Mikihiro Tsutsumi, Molecular mechanisms in the pathogenesis of N-nitrosodimethylamine induced hepatic fibrosis
10. Maeda, M., Nagawa, H., Maeda, T., Koike, H. & Kasai, H. Alcohol consumption enhances liver metastasis in colorectal carcinoma patients.
11. Marco Allán Pérez-Solis Guadalupe Maya-Nuñez, Patricia Casas-González, Aleida Olivares and Arturo Aguilar-Rojas, Effects of the lifestyle habits in breast cancer transcriptional regulation
12. Marco Rossi, Muhammad Jahanzaib Anwar, Ahmad Usman, Ali Keshavarzian, and Faraz Bishehsari*, Colorectal Cancer and Alcohol Consumption—Populations to Molecules
13. Morgan, T. R., Mandayam, S. & Jamal, MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma.
14. Rolf Teschke, Alcoholic Liver Disease: Alcohol Metabolism, Cascade of Molecular Mechanisms, Cellular Targets
15. Yao Liua Hao Chen Zheng Suna, Xiaoxin Chen, Molecular mechanisms of ethanol-associated oro-esophageal squamous cell carcinoma